
PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR RELEASING AN ACTIVE SUBSTANCE AT THE COLON

Patent/Publication No.: WO2003030874A1

Date of Publication: 04/17/2003

IPC Classes: A61K00920; A61K00948

Assignee / Applicant: UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

Inventor(s): VANDAMME, Thierry

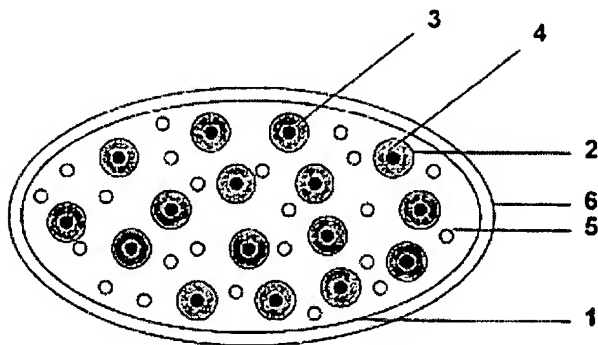
Abstract:

The invention concerns a pharmaceutical composition comprising at least a capsule whereof the inside is essentially anhydrous and the outer coating is capable of chemical or enzymatic degradation in the colon, said capsule containing: (i) at least an active substance and optionally one or several pharmaceutically acceptable carriers, coated with at least a polysaccharide having carboxylic functions; and (ii) at least a polyvalent cation and optionally one or several pharmaceutically acceptable carriers, said two parts (i) and (ii) being physically separated. The inventive composition is designed to release specifically at least one active substance in the colon.

<http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=WO03030874&F=0&QPN=WO03030874>

POA comment

Claim 1 capsules where the inside contains a coated active (capsules in capsules. May be of relevance n a far future?





Europäisches
Patentamt
European Patent
Office
Office européen
des brevets

Description of WO03030874

[Print](#)

[Copy](#)

[Contact Us](#)

[Close](#)

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

<Desc/Cls Page number 1>

Pharmaceutical composition intended to release an active substance with the level of the colon

The present invention relates to a pharmaceutical composition, particularly intended for the oral way, making it possible to specifically release at least active pharmaceutical with the level of the colon.

The digestive tube an human being or of a monogastric animal includes/understands the stomach, the small intestine (the duodenum, the iléon, the jejunum), and the large intestine (the cécum, the colon, the rectum). These different parts of the digestive tube are characterized by the presence of enzymes and pH which are own for them.

▲ top The colon is characterized by an anaerobic medium where develop inter alia of Clostridium, the bactérioides fecalis, of the anaerobic lactobacilles, of the biphidobacteries. The bacterial flora ferments a broad variety of nonabsorbable disaccharides, oligosaccharides and polysaccharides. Moreover, polymeric the non-a-glucans, of natural origin, such as cellulose, the pectic hemicellulose and substances are capable to ferment in the large intestine. In the process of digestion, the colon absorbs the water of the intestinal light. It controls volumes and concentrations of electrolytes in the feces (Na⁺ and Cl⁻ are reabsorbed; K⁺ and HicO₃⁻ are secret by the mucosa) and shelters a population of micro-organisms which evolves/moves in an anaerobic and reducing medium.

The colon is the seat of many diseases such as the constipation, irritations, the disease of Crohn, the colites ulcerative, the carcinomata and the infections. The treatment recommended in the case of these diseases generally consists in managing agents anti-inflammatory drugs, chemotherapeutic agents and/or the antibiotic ones which must be released specifically in the colon. It can also be interesting to release in a specific way, with this level of the digestive tube, for example, of peptides, proteins, the vermifuges and the agents of diagnosis.

So that the administration colic is satisfying and thus effective, it is necessary to bring the intact substances and in concentrations

<Desc/Cls Page number 2>

sufficient in the ascending colon. Studies of formulations have been undertaken for more than twenty years to manage by oral way of the medicaments and to be able to ensure of it a release of specific manner in the colon. Unfortunately, the active principles managed by oral way are generally degraded and/or absorbed front to reach the colon.

The administration by rectal way of active principles using suppositories or rectal injections do not make it possible generally to reach the general sites of the diseases colics and absorptance colics. This is why the way. oral for the drug delivery intended released and to be absorbed for the level of colon is privileged and constitutes an axis of research in the field of Galenic pharmacy.

The Galenic formulation must take account of the obstacles of the gastro-intestinal system to allow an intact release of the active principles this level and to make it possible these active to be then absorbed. For this making, the developed Galenic forms must take account of the pH of the gastro-intestinal tract, intestinal flora, present reducing medium in the colon and of the time of gastro-intestinal transit.

In addition to the fact that the specific release of active principles necessary to treat pathologies of the colon can be of nonnegligible interest, the colon and in particular the ascending colon are also an interesting site of absorptance for certain active principles with systemic aiming.

The absorptance there is relatively lower than in the small intestine, but is compensated by a slower transit. Moreover, the colon is a more selective site of absorptance which tends to support the absorptance of hydrophobic molecules by the road transcellulaire.

The technical ones developed to selectively release an active principle in the colon are essentially based on (I) the time of gastro-intestinal transit, (II) the presence of azoréductases in the colon, (III) the pH of the colon and (iv) the selective degradation of certain

polysaccharides in the colon.

Certain polysaccharides are indeed known to be degraded specifically by the present bacteria in the colon. These polysaccharides (pectins, pectic acid, amylose, alginic acid,...) are consequently

<Desc/Clms Page number 3>

ideal substances to selectively bring an active principle to the level of the colon. Nevertheless, these polysaccharides present the disadvantage to be hydrosoluble in the major part of the digestive tube and consequently prematurely release the principle (S) active (S) which were associated to them. In order to decrease the solubility of polysaccharides, the US patent 5.525.634 solves this problem while attaching of covalent manner of the oligosaccharides (cellobiose, lactulose, raffinose, stachyose) to the polymeric acrylic ones or by modifying the polymeric ones chemically such as the sulphate of chondroitine and pectin.

In this last case, pectin is crosslinked initially in the presence of polyvalent cations (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} ,...) in aqueous solution in which an active principle can also be present. The polymeric crosslinked one precipitates, dried, is filtered, then is compressed in the form of tablets.

The coating of solid pharmaceutical forms such as particles, granulated, compressed by polysaccharides followed by a step of reticulation by formaldehyde or ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} or Fe^{3+} led to an operation which can be prejudicial with the pharmaceutical form and risk to degrade it (steeping in solutions containing of formaldehyde, in solutions containing of the multivalent ions,...). The reticulation of polysaccharides, front to carry out the pharmaceutical forms, led to the subsequent difficulty to incorporate in it the active principles inside crosslinked polysaccharides become insoluble. Moreover, the substances crosslinked are known to be sparingly compressible and are useful mainly, in the field of the formulation of tablets, of disintegrating agents, which is not always desirable.

In order to ensure a specific release the level of the colon, Edman P. and coll. (WO 92/00732) coacervates realized by using the polysaccharides degraded specifically by the present enzymes in the colon. These coacervates make it possible to encapsulate active principles and to release them consequently with the level of the colon. In order to avoid a premature release of the active principle, the polymeric constituting ones of these coacervates are crosslinked using polyvalent cations such as Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} and Fe^{3+} .

- ▲ top Coacervation using polysaccharides which crosslinked are subsequently led to the obtaining of solid pharmaceutical forms containing, because of

<Desc/Clms Page number 4>

technical used, of low concentrations of active principles. Polysaccharides poorly carboxylated or highly methoxyls such that pectins give place to the formation of reticulating, in the presence of an agent of reticulation (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} or Fe^{3+}), which will be not very insoluble in water and will let diffuse the molecules of active principles easily.

Watanabe and coll. (WO 95/28963) described a specific system of delivery of medicaments to the level of the colon, made up of an active principle coated using a soluble macromolecular substance in organic solvents acids and of a saccharide which rapidly generates organic acids under the action of present enteric bacteria in the low part of the gastro-intestinal tract. The described pharmaceutical forms can also be coated using macromolecules entérorésistantes to increase the specificity of the release in the colon. But, the simultaneous or consecutive coating of inclusive active principles in the granulated ones or tablets with highly carboxylated polysaccharides and multivalent ions leads to the formation of nonreproducible agglomerates, because of reticulation at the time of the operation of coating.

Kinget and coll. (WO 92/07553) prepared solid forms intended for a specific release of medicaments have by coating those using copolymers with methacrylic acid and of alkyl or hydroxyalkyl (meth) acrylate which have the property to be resistant in the fluid gastric ones and which dissolve or disintegrate only in the colon if the report/ratio of the groupings free acids on the carboxylic groupings esterified in copolymer lies between 1: 4,5 and 1: 3, limiting values being excluded. The described copolymers can be prepared is directly by copolymerization of the monomers in proportions such as a copolymer having the specified report/ratio can be obtained, that is to say on the basis of a copolymer having a report/ratio of the different monomers ranging between 1: 1 and 1: 3 and whose free carboxylic functions will be partially esterified of kind to obtain the desired report/ratio.

The general methods to ensure a specific release of active principles in the colon were described in the request of patent WO 95/35100 which asserts the coating of starch gélules using

<Desc/Clms Page number 5>

polymeric which is degraded or dissolve under the physiological conditions met in the different parts of the digestive tube. The former art quoted in this document describes a system made up of a starch gélule coated using a polymer blend of the methacrylate type. These polymeric dissolves only with great values with pH 4,5, thus allowing a formulation including/understanding them to remain intact in the stomach. As of its inlet in the intestine grêle, the coating of the gélule starts to dissolve. By adjusting the thickness of the coating of such formulations, it is possible with a gélule to reach the final iléon or the ascending colon front to release its contents.

Patent EP O 513.035 described how a similar result can be reached by using the polymeric ones which is degraded specifically in the environment colic, this being due to the presence of specific reducing conditions at this place.

Other processes were also described to ensure a specific release colic. These processes are, of nonexhaustive manner, Time Clock Release System (Pozzi and Al, APV race one Pulsatile Drug Delivery, Koningswinter, 20 May 1992) who is a tablet with which the heart is coated with one thickness of excipients pharmaceutical. After a determined time of hydration necessary of this coating, the heart of compressed can be released.

Pulsincap™ System is an oral pharmaceutical form intended to release its contents at a time predetermined in the intestinal tract gastro-. This system is essentially made up of an impermeable gélule which contains the principle active and sealed at an end by a plug made up of a hydrogel. The device is introduced into an ordinary gélule. After ingestion, the envelope of gelatine dissolves and the hydrogel plug starts to be hydrated. At one predetermined and controlled moment, the swollen plug is ejected body of the device and thus makes it possible to release the contents of the gélule (Wilding and Al, Pharma Rés. 9,654, 1992 and Binns and Al, 3rd Eur. Symp.

Control. Drug LED., Book Abstract, 1994, page 124).

<Desc/Cls Page number 6>

Another system which can be used that of the controlled explosion of a pharmaceutical form, like that is described in the US patent 4.871.549.

The demand for patent WO 97/25980 reveals the use of hollow polymeric balls made up of styrene-divinylbenzène and methyl methacrylateethylene glycol diméthacrylate inside whose an active principle can be occlu. These balls can be coated with pectin in order to ensure a specific release in the colon.

A polymeric hydrogel system which makes it possible to manage medicaments containing peptides and of proteins of specific manner in a site and, particularly, in the colon was described in the demand for patent WO 98/01421. Hydrogel described will protect the medicament against the environment acid from the stomach, then to inflate at a controlled speed chemically in the environment of the small intestine which has a pH higher. Hydrogel is then degraded in the colon by enzymes and, accurately, by azoréductases. These hydrogels sensitive with the pH are obtained starting from N-substituted acrylamide monomers (méth), of methacrylic acrylic acid or, an agent of reticulation containing an aromatic azo connection, and of a NR, O-diacylhydroxylamine. The chemical regulation of swelling can be carried out while ▲ top introducing at the beginning of the fragments of NR, O diacylhydroxylamine in hydrogel. These fragments remain stable in the acidic medium of the stomach, but are prone to the hydrolysis when they are subjected to the pH of the intestine, namely with a pH great with approximately 6,5. During the hydrolysis, one attends the generation of ionized groupings-COOH attached to the polymeric network. Swelling is maximum when hydrogel reached the colon where degradation occurs by cleavage of the azoréductases of the azo-aromatic agent of reticulation.

The polymeric azo ones and/or disulphides intended to be used as systems of release of medicaments specifically in the colon were described in the demand for patent 91/11175.

Mixtures of gelatine and polysaccharides which are degradable in the presence of enzymes colics and optionally crosslinked using an aldehyde or of polyvalent metallic ion but which are not

<Desc/Cls Page number 7>

ranges or disintegrated in the great gastro-intestinal tract, also were described in EP 0.888.778 A1.

Pharmaceutical forms with deferred release allowing a specific release in the colon were described in WO 91/07949. These pharmaceutical forms consist of an active principle in mixture with amorphous amylose, constituting the heart of the compressed bituminous mix with amorphous amylose and of a film of coating out of cellulose or polymeric acrylic or of a mixed mixture. Al and coll. (WO 89/11269) also suggested using the same concept with amylose with the glassy state like matric agent and coating agent.

In order to bring selectively in the colon of the microorganisms probiotic such as bifidobacteries, Brown and coll. (WO 96/08261 A1) suggested using modified starches (hydroxypropyl, acetylated, cotenyl succinate, carboxymethyl or succinate).

Bronsted and Hovgaard (WO 94/011 36) asserted systems with specific release of medicaments in which the medicament is inclusive in a matric system or is deposited by it on its surface. The matric element consists of polymeric of degradable crosslinked dextran type by dextranases.

D. Friend and D. Wrong (WO 96/400 78) have prepared tablets containing in mixture of the active principles such as corticosteroids, salicylic acid 5-amino, peptides or a laxative stimulant and gums hydrocolloids obtained starting from plants such as carob gum, tragacanth or gum of karaya. The compositions of the asserted tablets make it possible to ensure, after oral administration, an effectively therapeutic release of the active principle in the colon without premature release in the great part of the digestive tube.

In order to ensure. a specific release colic of corticosteroids, Friend and Fedorak (WO 93/22334) describe the synthesis of prodrogues in which the sweetened part is linked with the corticosteroid by a bond ether or thioether in position 21 of the corticosteroid and which is degraded specifically by the bacteria colics, thus releasing the corticosteroid.

<Desc/Cims Page number 8>

Newton and Siew (WO 99/21536) describe a method making it possible to carry out forms with release controlled in the colon. This one is ensured while coating with the solid forms using a film made up of a mixture of polymeric having film forming properties and of amylose.

Thus, the purpose of the present invention is to propose a solid pharmaceutical form specifically allowing a release the level of the colon of active principles which it contains.

The purpose of it is also obviating the mentioned disadvantages. Particularly, the method of preparation of the pharmaceutical form according to the invention is easy and not very expensive.

These purposes and of other are reached by the present invention which relates to a pharmaceutical composition including/understanding at least a gélule whose inner one is essentially anhydrous and whose outer envelope is capable to be degraded chemically or enzymatiquement in the colon, the aforementioned gélule container: - on the one hand (I) at least a pharmaceutically acceptable active substance and optionally one or more excipients, coated with at least a polysaccharide presenting of the carboxylic functions; and - in addition (II) at least a polyvalent cation and optionally one or more excipients pharmaceutically acceptable, these two parts (I) and (II) being separate physically.

The composition according to the invention is thus intended to specifically release at least an active substance in the colon.

Figure 1 corresponds to a diagram of a gélule (1) according to the invention, of the particles. the granulated ones or tablets (2) containing the active principles (3) coated with polysaccharides presenting of the carboxylic functions (4). The multivalent cations are in the form of particles, of granulated or compressed (5) introduced such as they are into the gélule in which also the particles are, the granulated ones or tablets of active principles coated with polysaccharides. In order to avoid a premature release of the particles, the granulated ones or tablets after dissolution

<Desc/Cims Page number 9>

▲ top

gélules in the stomach or the small intestine, those are preferably coated with the polymeric gastro-resistant ones (6) and which dissolve or are degraded with a pH 6,5, that is to say the pH observed in the last part of the small intestine.

During the dissolution or degradation of the coating of the gélule, this one dissolves, allows the water inlet of biological origin in the gélule. This water dissolves the particles, the granulated ones or the tablets containing the agents of reticulation (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} or Fe^{3+}) which react with the carboxylated coating polysaccharidic of the particles, granulated, compressed containing the principle (S) active (S). This reaction leads to the formation of a hydrogel on the surface of the particles, granulated or compressed. Insoluble and highly crosslinked hydrogels being, do not let diffuse the molecules of active principles. The release of the active principles in the colon is ensured by a selective enzymatic degradation of the crosslinked polysaccharidic macromolecules.

By active substance or active principle, one hears according to the invention any pharmaceutical or physiological pharmaceutical or physiological agent or an agent mixture. It can be intended for a systemic or local pharmacological action with the level of the colon. Among these agents, one can especially quote agents anti-inflammatory drugs, chemotherapeutic agents, the antibiotic ones, peptides, proteins, vermifuges and agents of diagnosis.

Of course, the quantity of the active substance in the gélule is an effective quantity. This quantity to be established is with the range of the specialist of the profession and depends essentially on the active substance and the desired effect.

Active substance present generally in the form of powder, of minigranules, granules, compressed or gélules.



Europäisches
Patentamt
European Patent
Office
Office européen
des brevets

[Claims of WO03030874](#)[Print](#)[Copy](#)[Contact Us](#)[Close](#)

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

CLAIMS

1. Pharmaceutical composition including/understanding at least a gélule whose inner one is essentially anhydrous and whose outer envelope is capable to be degraded chemically or enzymatiquement in the colon, the aforementioned gélule container: - on the one hand (I) at least a pharmaceutically acceptable active substance and optionally one or more excipients, coated with at least a polysaccharide presenting of the carboxylic functions; and - in addition (II) at least a polyvalent cation and optionally one or more excipients pharmaceutically acceptable, these two parts (I) and (II) being separate physically.

2. Pharmaceutical composition according to the claim 1, in which the active principle is formulated in the form of powder coated, with minigranules coated, coated granules, compressed coated bituminous mix or gélules.

3. Pharmaceutical composition according to the claim 1 or 2, in which the divalent or trivalent ions are formulated in the form of powder, [▲ top](#) of minigranules, granules, compressed or gélules.

4. Pharmaceutical composition according to one of the claims 1 to 3, in which the gélule is coated using a material which dissolves or is degraded with a pH great or equal with 5.

5. Pharmaceutical composition according to one of the claims 1 to 4, in which the gélule is coated using a material which dissolves or is degraded with a pH great or equal with 6,5.

<Desc/Cls Page number 20>

6. Pharmaceutical composition according to the claim 1, in which the active principle is intended for a systemic or local pharmacological action with the level of the colon.

7. Pharmaceutical composition according to the claim 1, in which the polysaccharide of coating of the active principle consists of pectic acid or alginic acid.

8. Pharmaceutical composition following the claim 7 in which the polysaccharide of coating of the active principle consists of pectic acid.

9. Pharmaceutical composition according to the claim 1 in which the inductive ions of the reticulation are brought by salts or bases of divalent or trivalent ions chosen among calcium, magnesium, zinc, the iron (II), strontium, aluminium and the iron (tri).

10. Pharmaceutical composition following the claim 1 in which the envelope of the gélule consists of gelatine, of a cellulosic derivative, starch or gum.

11. Pharmaceutical composition according to the claim 1 in which the active principles can be formulated in the presence of binders, of diluent, agents of flow, lubricating agents, pigments or sugars, such as saccharose, the lactose, the cellulose or the chitosan.

12. Pharmaceutical composition according to the claim 1 in which salts or bases of multivalent cations can be formulated in the presence of binders, of diluent, agents of flow, lubricating agents, pigments or sugars such as saccharose, lactose, cellulose or the chitosan.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 avril 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/030874 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/20,
9/48

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : VAN-
DAMME, Thierry [FR/FR]; 6, rue Bastian, F-67200
Strasbourg-Cronembourg (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03426

(22) Date de dépôt international : 8 octobre 2002 (08.10.2002)

(74) Mandataires : BERNASCONI, Jean etc.; Cabinet
Lavoix, 2, Place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex
09 (FR).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/12988 9 octobre 2001 (09.10.2001) FR

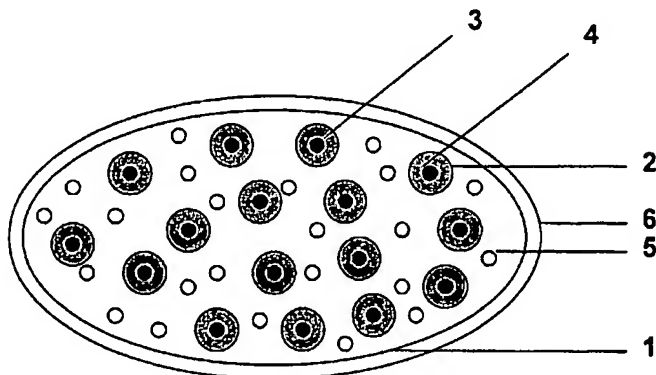
(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : UNI-
VERSITE LOUIS PASTEUR [FR/FR]; Rue Blaise Pas-
cal, F-67000 Strasbourg (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR RELEASING AN ACTIVE SUBSTANCE AT THE COLON

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINEE A LIBERER UNE SUBSTANCE ACTIVE AU NIVEAU DU COLON



(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition comprising at least a capsule whereof the inside is essentially anhydrous and the outer coating is capable of chemical or enzymatic degradation in the colon, said capsule containing: (i) at least an active substance and optionally one or several pharmaceutically acceptable carriers, coated with at least a polysaccharide having carboxylic functions; and (ii) at least a polyvalent cation and optionally one or several pharmaceutically acceptable carriers, said two parts (i) and (ii) being physically separated. The inventive composition is designed to release specifically at least one active substance in the colon.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant au moins une gélule dont l'intérieur est essentiellement anhydre et dont l'enveloppe externe est susceptible d'être dégradée chimiquement ou enzymatiquement dans le côlon, ladite gélule contenant; d'une part (i) au moins une substance active et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, enrobée d'au moins un polysaccharide présentant des fonctions carboxyliques; et d'autre part (ii) au moins un cation polyvalent et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, ces deux parties (i) et (ii) étant séparées physiquement. La composition selon l'invention est ainsi destinée à libérer spécifiquement au moins une substance active dans le côlon.



WO 03/030874 A1



(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**Composition pharmaceutique destinée à libérer
une substance active au niveau du côlon**

La présente invention concerne une composition pharmaceutique,
5 plus particulièrement destinée à la voie orale, permettant de libérer
spécifiquement au moins un actif pharmaceutique au niveau du côlon.

Le tube digestif d'un être humain ou d'un animal monogastrique
comprend l'estomac, l'intestin grêle (le duodénum, l'iléon, le jéjunum), et le gros
10 intestin (le cécum, le côlon, le rectum). Ces différentes parties du tube digestif
sont caractérisées par la présence d'enzymes et de pH qui leur sont propres.

Le côlon est caractérisé par un milieu anaérobie où se développent
entre autres des *Clostridium*, des *bactéroïdes fécalis*, des *lactobacilles*
15 *anaérobies*, des *bifidobactéries*. La flore bactérienne fermente une large
variété de disaccharides non absorbables, d'oligosaccharides et de
polysaccharides. De plus, les polymères non- α -glucans, d'origine naturelle, tels
que la cellulose, l'hémicellulose et les substances pectiques sont susceptibles
de fermenter dans le gros intestin. Dans le processus de digestion, le côlon
20 absorbe l'eau de la lumière intestinale. Il régule les volumes et concentrations
d'électrolytes dans les matières fécales (Na^+ et Cl^- sont résorbés ; K^+ et HCO_3^-
sont sécrétés par la muqueuse) et abrite une population de micro-organismes
qui évolue dans un milieu anaérobie et réducteur.

Le côlon est le siège de nombreuses maladies telles que la
25 constipation, les irritations, la maladie de Crohn, les colites ulcéraives, les
carcinomes et les infections. Le traitement préconisé dans le cas de ces
maladies consiste généralement à administrer des agents anti-inflammatoires,
des agents chimiothérapeutiques et/ou des antibiotiques qui doivent être libérés
spécifiquement dans le côlon. Il peut également être intéressant de libérer de
30 façon spécifique, à ce niveau du tube digestif, par exemple, des peptides, des
protéines, des vermifuges et des agents de diagnostic.

Pour que l'administration colique soit satisfaisante et donc efficace,
il est nécessaire d'amener les substances intactes et en concentrations

suffisantes dans le côlon ascendant. Des études de formulations ont été entreprises depuis plus de vingt années pour administrer par voie orale des médicaments et pouvoir en assurer une libération de manière spécifique dans le côlon. Malheureusement, les principes actifs administrés par voie orale sont
5 généralement dégradés et/ou absorbés avant d'atteindre le côlon.

L'administration par voie rectale de principes actifs à l'aide de suppositoires ou de lavements ne permettent généralement pas d'atteindre les sites généraux des maladies coliques et d'absorption coliques. C'est la raison pour laquelle la voie orale pour l'administration de médicaments destinés à être
10 libérés et absorbés au niveau de côlon est privilégiée et constitue un axe de recherche dans le domaine de la pharmacie galénique.

La formulation galénique doit tenir compte des obstacles du système gastro-intestinal pour permettre une libération intacte des principes actifs à ce niveau et pour permettre à ces actifs d'être ensuite absorbés. Pour ce
15 faire, les formes galéniques développées doivent tenir compte du pH du tractus gastro-intestinal, de la flore intestinale, du milieu réducteur présent dans le côlon et du temps de transit gastro-intestinal.

Outre le fait que la libération spécifique de principes actifs nécessaires à traiter des pathologies du côlon puisse présenter un intérêt non
20 négligeable, le côlon et en particulier le côlon ascendant est également un site intéressant d'absorption pour certains principes actifs à visée systémique. L'absorption y est relativement plus faible que dans l'intestin grêle, mais est compensée par un transit plus lent. De plus, le côlon est un site d'absorption plus sélectif qui tend à favoriser l'absorption de molécules hydrophobes par la
25 route transcellulaire.

Les techniques développées pour libérer un principe actif sélectivement dans le côlon sont essentiellement basées sur (i) le temps de transit gastro-intestinal, (ii) la présence d'azoréductases dans le côlon, (iii) le pH du côlon et (iv) la dégradation sélective de certains polysaccharides dans le
30 côlon.

Certains polysaccharides sont en effet connus pour être dégradés spécifiquement par les bactéries présentes dans le côlon. Ces polysaccharides (pectines, acide pectique, amylose, acide alginique, ...) sont par conséquent des

substances idéales pour amener sélectivement un principe actif au niveau du côlon. Néanmoins, ces polysaccharides présentent le désavantage d'être hydrosolubles dans la majeure partie du tube digestif et libèrent par conséquent prématurément le ou les principe(s) actif(s) qui leur ont été associés. Afin de
5 diminuer la solubilité des polysaccharides, le brevet US 5 525 634 résout ce problème en attachant de manière covalente des oligosaccharides (cellobiose, lactulose, raffinose, stachyose) à des polymères acryliques ou en modifiant chimiquement des polymères tels que le sulfate de chondroïtine et de la pectine. Dans ce dernier cas, la pectine est réticulée dans un premier temps en présence
10 de cations polyvalents (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , ...) en solution aqueuse dans laquelle un principe actif peut également être présent. Le polymère réticulé précipite, est séché, tamisé, puis est comprimé sous forme de comprimés.

L'enrobage de formes pharmaceutiques solides telles que particules, granulés, comprimés par des polysaccharides suivi d'une étape de
15 réticulation par du formaldéhyde ou des ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} ou Fe^{3+} conduit à une opération qui peut être préjudiciable à la forme pharmaceutique et risquer de la dégrader (trempage dans des solutions contenant du formaldéhyde, dans des solutions contenant des ions multivalents, ...). La réticulation des polysaccharides, avant de réaliser les formes pharmaceutiques,
20 conduit à la difficulté ultérieure d'y incorporer le ou les principes actifs à l'intérieur des polysaccharides réticulés devenus insolubles. De plus, les substances réticulées sont connues pour être difficilement comprimables et servent principalement, dans le domaine de la formulation de comprimés, d'agents désintégrant, ce qui n'est pas toujours souhaitable.

Afin d'assurer une libération spécifique au niveau du côlon, Edman
25 P. et Coll. (WO 92/00732) ont réalisé des coacervats en utilisant des polysaccharides dégradés spécifiquement par les enzymes présentes dans le côlon. Ces coacervats permettent d'encapsuler des principes actifs et de les libérer par conséquent au niveau du côlon. Afin d'éviter une libération
30 prématurée du principe actif, les polymères constitutifs de ces coacervats sont réticulés à l'aide de cations polyvalents tels que le Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} et Fe^{3+} . La coacervation à l'aide de polysaccharides qui sont réticulés ultérieurement conduit à l'obtention de formes pharmaceutiques solides contenant, du fait de la

technique utilisée, de faibles concentrations de principes actifs. Les polysaccharides faiblement carboxylés ou hautement méthoxylés tels que les pectines donnent lieu à la formation de réticulants, en présence d'un agent de réticulation (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} ou Fe^{3+}), qui seront peu insolubles dans l'eau et laisseront diffuser aisément les molécules de principes actifs.

Watanabe et coll. (WO 95/28963) ont décrit un système de délivrance spécifique de médicaments au niveau du côlon, constitué d'un principe actif enrobé à l'aide d'une substance macromoléculaire soluble dans des solvants organiques acides et d'un saccharide qui génère rapidement des acides organiques sous l'action de bactéries entériques présentes dans la partie basse du tractus gastro-intestinal. Les formes pharmaceutiques décrites peuvent également être enrobées à l'aide de macromolécules entérorésistantes pour augmenter la spécificité de la libération dans le côlon. Mais, l'enrobage simultané ou consécutif de principes actifs inclus dans des granulés ou des comprimés avec des polysaccharides hautement carboxylés et des ions multivalents conduit à la formation d'agglomérats non reproductibles, du fait de la réticulation lors de l'opération d'enrobage.

Kinget et coll. (WO 92/07553) ont préparé des formes solides destinées à une libération spécifique de médicaments en enrobant ceux-ci à l'aide de copolymères d'acide méthacrylique et d'alkyle ou d'hydroxyalkyl(meth)acrylate qui ont la propriété d'être résistants dans les fluides gastriques et qui se dissolvent ou se désintègrent seulement dans le côlon si le rapport des groupements acides libres sur les groupements carboxyliques estérifiés dans le copolymère est compris entre 1:4,5 et 1:3, les valeurs limites étant exclues. Les copolymères décrits peuvent être préparés soit directement par copolymérisation des monomères dans des proportions telles qu'un copolymère ayant le rapport spécifié puisse être obtenu, soit en partant d'un copolymère ayant un rapport des différents monomères compris entre 1:1 et 1:3 et dont les fonctions carboxyliques libres seront partiellement estérifiées de sorte à obtenir le rapport désiré.

Les méthodes générales pour assurer une libération spécifique de principes actifs dans le côlon ont été décrites dans la demande de brevet WO 95/35100 qui revendique l'enrobage de gélules d'amidon à l'aide de

polymères qui se dégradent ou se dissolvent dans les conditions physiologiques rencontrées dans les différentes parties du tube digestif. L'art antérieur cité dans ce document décrit un système constitué d'une gélule en amidon enrobée à l'aide d'un mélange de polymères de type méthacrylate. Ces polymères se dissolvent uniquement à des valeurs supérieures à pH 4,5, permettant ainsi à une formulation les comprenant de rester intacte dans l'estomac. Dès son entrée dans l'intestin grêle, l'enrobage de la gélule commence à se dissoudre. En ajustant l'épaisseur de l'enrobage de telles formulations, il est possible à une gélule d'atteindre l'iléon terminal ou le côlon ascendant avant de libérer son contenu.

Le brevet EP O 513 035 décrit comment un résultat similaire peut être atteint en utilisant des polymères qui se dégradent spécifiquement dans l'environnement colique, ceci étant dû à la présence de conditions réductrices spécifiques à cet endroit.

D'autres procédés ont également été décrits pour assurer une libération colique spécifique. Ces procédés sont, de manière non exhaustive, le Time Clock Release SystemTM (Pozzi et al., APV course on Pulsatile Drug Delivery, Koningswinter, 20 May 1992) qui est un comprimé dont le cœur est enrobé avec une épaisseur d'excipients pharmaceutiques. Après un temps déterminé d'hydratation nécessaire de cet enrobage, le cœur du comprimé peut être libéré.

Le PulsincapTM System est une forme pharmaceutique orale destinée à libérer son contenu à un temps prédéterminé dans le tractus gastro-intestinal. Ce système est constitué essentiellement d'une gélule imperméable qui contient le principe actif et scellée à une extrémité par un bouchon constitué d'un hydrogel. Le dispositif est introduit dans une gélule ordinaire. Après ingestion, l'enveloppe de gélatine se dissout et le bouchon d'hydrogel commence à s'hydrater. A un moment prédéterminé et contrôlé, le bouchon gonflé est éjecté du corps du dispositif et permet ainsi de libérer le contenu de la gélule (Wilding et al., Pharma Res. 9, 654, 1992 and Binns et al., 3rd Eur. Symp. Control. Drug Del., Abstract Book, 1994, page 124).

Un autre système qui peut être utilisé est celui de l'explosion contrôlée d'une forme pharmaceutique, comme celui décrit dans le brevet US 4 871 549.

La demande de brevet WO 97/25980 divulgue l'utilisation de billes polymères creuses constituées de styrène-divinylbenzène et de méthyl méthacrylateéthylène glycol diméthacrylate à l'intérieur desquelles un principe actif peut être occlu. Ces billes peuvent être enrobées de pectine de façon à assurer une libération spécifique dans le côlon.

Un système polymère d'hydrogel qui permet d'administrer des médicaments à base de peptides et de protéines de manière spécifique dans un site et, plus particulièrement, dans le côlon a été décrit dans la demande de brevet WO 98/01421. L'hydrogel décrit va protéger le médicament contre l'environnement acide de l'estomac, puis gonfler à une vitesse réglée chimiquement dans l'environnement de l'intestin grêle qui possède un pH plus élevé. L'hydrogel est ensuite dégradé dans le côlon par des enzymes et, plus précisément, par des azoréductases. Ces hydrogels sensibles au pH sont obtenus à partir de monomères de (méth)acrylamides N-substitués, d'acide acrylique ou méthacrylique, d'un agent de réticulation contenant une liaison azo aromatique, et d'un N,O-diacylhydroxylamine. La régulation chimique du gonflement peut être effectuée en introduisant au départ des fragments de N,O-diacylhydroxylamine dans l'hydrogel. Ces fragments restent stables dans le milieu acide de l'estomac, mais sont sujets à l'hydrolyse lorsqu'ils sont soumis au pH de l'intestin, à savoir à un pH supérieur à 6,5 environ. Lors de l'hydrolyse, on assiste à la génération de groupements -COOH ionisés attachés au réseau polymérique. Le gonflement est maximal lorsque l'hydrogel atteint le côlon où la dégradation se produit par clivage des azoréductases de l'agent de réticulation azo-aromatique.

Des polymères azoïques et/ou bisulfures destinés à servir de systèmes de libération de médicaments spécifiquement dans le côlon ont été décrits dans la demande de brevet 91/11175.

Des mélanges de gélatine et de polysaccharides qui sont dégradables en présence d'enzymes coliques et éventuellement réticulés à l'aide d'un aldéhyde ou d'ion métallique polyvalent mais qui ne sont pas

dégradés ou désintégrés dans le tractus gastro-intestinal supérieur, ont également été décrits dans EP 0 888 778 A1.

Des formes pharmaceutiques à libération différée permettant une libération spécifique dans le côlon ont été décrites dans WO 91/07949. Ces formes pharmaceutiques sont constituées d'un principe actif en mélange avec de l'amylose amorphe, constituant le cœur du comprimé enrobé avec de l'amylose amorphe et d'un film d'enrobage en cellulose ou un polymère acrylique ou d'un mélange mixte. Allwood et Coll. (WO 89/11269) suggérèrent également d'utiliser le même concept avec de l'amylose à l'état vitreux comme agent matriciel et comme agent d'enrobage.

Afin d'amener sélectivement dans le côlon des microorganismes probiotiques tels que des bifidobactéries, Brown et Coll. (WO 96/08261 A1) ont suggéré d'utiliser des amidons modifiés (hydroxypropylé, acétylé, cotenyl succinate, carboxyméthylé ou succinate).

Bronsted et Hovgaard (WO 94/011 36) ont revendiqué des systèmes à libération spécifique de médicaments dans lesquels le médicament est inclus dans un système matriciel ou en est déposé à sa surface. L'élément matriciel est constitué d'un polymère de type dextran réticulé dégradable par des dextranases.

D. Friend et D. Wrong (WO 96/400 78) ont préparé des comprimés contenant en mélange des principes actifs tels que des corticostéroïdes, de l'acide 5-amino salicylique, des peptides ou un stimulant laxatif et de gommes hydrocolloïdes obtenues à partir de plantes telles que de la gomme de caroube, de la gomme tragacanthé ou de la gomme de karaya. Les compositions des comprimés revendiqués permettent d'assurer, après administration orale, une libération effectivement thérapeutique du principe actif dans le côlon sans libération prématurée dans la partie supérieure du tube digestif.

Afin d'assurer une libération colique spécifique de corticostéroïdes, Friend et Fedorak (WO 93/22334) décrivent la synthèse de prodrogues dans lesquelles la partie sucrée est liée au corticostéroïde par une liaison éther ou thioéther en position 21 du corticostéroïde et qui est dégradée spécifiquement par les bactéries coliques, libérant ainsi le corticostéroïde.

Newton et Siew (WO 99/21536) décrivent une méthode permettant de réaliser des formes à libération contrôlée dans le côlon. Celle-ci est assurée en enrobant des formes solides à l'aide d'un film constitué d'un mélange d'un polymère ayant des propriétés filmogènes et d'amylose.

5

Ainsi, le but de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique solide permettant une libération au niveau du côlon spécifiquement de principes actifs qu'elle contient.

Elle a également pour but d'obvier aux inconvénients précités. Plus particulièrement, le procédé de préparation de la forme pharmaceutique selon l'invention est facile et peu onéreux.

Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui concerne une composition pharmaceutique comprenant au moins une gélule dont l'intérieur est essentiellement anhydre et dont l'enveloppe externe est susceptible d'être dégradée chimiquement ou enzymatiquement dans le côlon, ladite gélule contenant :

- d'une part (i) au moins une substance active et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, enrobée d'au moins un polysaccharide présentant des fonctions carboxyliques ; et
- d'autre part (ii) au moins un cation polyvalent et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, ces deux parties (i) et (ii) étant séparées physiquement.

La composition selon l'invention est ainsi destinée à libérer spécifiquement au moins une substance active dans le côlon.

25

La Figure 1 correspond à un schéma d'une gélule (1) selon l'invention, des particules, des granulés ou des comprimés (2) contenant le ou les principes actifs (3) enrobés de polysaccharides présentant des fonctions carboxyliques (4). Les cations multivalents se trouvent sous forme de particules, de granulés ou de comprimés (5) introduits tels quels dans la gélule dans laquelle se trouvent également les particules, les granulés ou les comprimés de principes actifs enrobés du ou des polysaccharides. Afin d'éviter une libération prématurée des particules, des granulés ou des comprimés après dissolution

des gélules dans l'estomac ou l'intestin grêle, celles-ci sont de préférence enrobées avec des polymères gastro-résistants (6) et qui se dissolvent ou se dégradent à un pH \approx 6,5, soit le pH observé dans la dernière partie de l'intestin grêle.

- 5 Lors de la dissolution ou de la dégradation de l'enrobage de la gélule, celle-ci se dissout, permet l'entrée d'eau d'origine biologique dans la gélule. Cette eau dissout les particules, les granulés ou les comprimés contenant les agents de réticulation (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} ou Fe^{3+}) qui réagissent avec l'enrobage polysaccharidique carboxylé des particules, des
- 10 granulés, des comprimés contenant le ou les principe(s) actif(s). Cette réaction conduit à la formation d'un hydrogel en surface des particules, granulés ou comprimés. Les hydrogels étant insolubles et hautement réticulés, ne laissent pas diffuser les molécules de principes actifs. La libération des principes actifs dans le côlon est assurée par une dégradation enzymatique sélective des
- 15 macromolécules polysaccharidiques réticulées.

- Par substance active ou principe actif, on entend selon l'invention tout agent pharmaceutique ou physiologique ou un mélange d'agents pharmaceutiques ou physiologiques. Il peut être destiné à une action
- 20 pharmacologique systémique ou locale au niveau du côlon. Parmi ces agents, on peut notamment citer des agents anti-inflammatoires, des agents chimiothérapeutiques, des antibiotiques, des peptides, des protéines, des vermifuges et des agents de diagnostic.

- Bien entendu, la quantité de la substance active dans la gélule est
- 25 une quantité efficace. Cette quantité à établir est à la portée de l'homme du métier et dépend essentiellement de la substance active et de l'effet souhaité.

La substance active se présente généralement sous forme de poudre, de minigranules, de granules, de comprimés ou de gélules.

- 30 Dans le cas présent, la libération spécifique de la substance active dans le côlon est notamment assurée en utilisant des macromolécules polysaccharidiques qui peuvent être dégradées spécifiquement dans le côlon. L'hydrosolubilité des polysaccharides est diminuée, après ouverture des gélules,

par réticulation de ceux-ci à l'aide d'ions polyvalents. Cette réticulation ne peut pas avoir lieu avant ouverture des gélules, l'intérieur de celles-ci étant essentiellement anhydre.

Par essentiellement anhydre, on entend selon l'invention un milieu
5 dont la quantité d'eau est insuffisante pour permettre une réaction de réticulation entre les cations et les polysaccharides présents dans la composition. Selon la présente invention, l'eau pour permettre la réticulation doit être essentiellement apportée par les liquides biologiques du tractus gastro-intestinal de l'organisme humain ou animal. Plus spécifiquement, le pourcentage maximal en poids d'eau
10 est de 1 % par rapport au poids total du contenu de la gélule.

Les cations polyvalents, sous forme de sels ou de base, sont préférentiellement des cations divalents ou trivalents, tels que les ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} ou leur mélange. Des exemples de sels sont notamment choisis parmi les chlorures, iodures, fluorures, sulfites, sulfates,
15 phosphates, nitrites et nitrates. Les exemples de bases sont notamment les hydroxydes ou les carbonates.

Les cations sont présents dans la présente invention en une quantité généralement comprise entre 0,0001 et 50% en poids, de préférence entre 0,0001 et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition selon
20 l'invention.

Les cations polyvalents sont présents dans la gélule sous forme de de poudre, de minigranules, de granules, de comprimés ou de gélules.

Les polysaccharides présentant des fonctions carboxyliques sont des polymères dont les unités osidiques présentent des fonctions carboxyliques.
25 De préférence, au moins 25% des unités du polysaccharide présentent une fonction carboxylique. Avantageusement, au moins 50% des unités du polysaccharide présentent une fonction carboxylique.

Parmi les polysaccharides présentant des fonctions carboxyliques, on peut citer plus particulièrement l'acide pectique, l'acide alginique, l'acide polygalacturonique et l'acide pectinique.
30

La quantité de polysaccharide présent dans la composition selon l'invention est comprise entre 0,01 et 99,99% en poids, de préférence entre 1 et 99 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les polysaccharides enrobent donc le principe actif qui est sous forme de poudre, de minigranules, de granules, de comprimés ou de gélules. Cet enrobage peut être réalisé par pulvérisation notamment dans une turbine d'enrobage ou par pelliculage notamment dans un lit d'air fluidisé.

5 Avantageusement, cet enrobage est réalisé de telle sorte que la quantité de polysaccharides présentant des fonctions carboxyliques représente au moins 5 % en poids par rapport à la masse enrobée exprimée en poids. De manière plus avantageuse, cette quantité représente au moins 8 %, encore plus avantageusement 9% en poids par rapport à la masse enrobée exprimée en
10 poids. Avantageusement, la quantité de polysaccharides présentant des fonctions carboxyliques représente au plus 20 %, de préférence au plus 15 %, en poids par rapport à la masse enrobée exprimée en poids, sachant qu'au delà l'effet apporté par les polysaccharides n'est plus amélioré.

 Les gélules de la présente invention sont généralement à base de
15 gélatine, d'un dérivé cellulosique, d'amidon ou d'une gomme.

 L'enveloppe externe de la gélule est de préférence résistante à la dégradation chimique et enzymatique dans l'estomac, de préférence également résistante à la dégradation chimique et enzymatique dans le jéjunum et le duodénum. Plus particulièrement, la gélule présente un revêtement qui assure à
20 celle-ci une résistance telle que décrite ci-dessus. Ainsi ce revêtement peut correspondre à un revêtement sensible au pH, sensible à la réduction ou sensible à des enzymes particulières ou à des bactéries, de telle façon que le revêtement ne se dissolve ou ne finisse de se dissoudre que dans le côlon. Ainsi, les gélules ne relâchent le principe actif que lorsqu'elles sont parvenues
25 au niveau du côlon.

 L'épaisseur du revêtement est comprise généralement entre 80µm et 300µm. L'épaisseur du revêtement sera choisie en fonction du mécanisme par lequel il est dissout.

 Les matériaux de revêtement préférés sont ceux qui se dissolvent
30 ou se dégradent à un pH supérieur ou égal à 5, de préférence à un pH supérieur ou égal à 6,5. Ainsi, les revêtements commencent seulement à se dissoudre ou à se dégrader quand ils quittent l'estomac et entrent dans l'intestin grêle. Une épaisseur importante du revêtement se dissout en une période d'environ 3-4

heures, ce qui permet à la gélule se situant sous le revêtement de s'ouvrir ou de se dissoudre uniquement quand elle a atteint l'iléon ou le côlon.

Un tel revêtement peut être préparé à partir de nombreux polymères, tels que le trimellitate d'acétate de cellulose (CAT), le phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMCP), le phtalate d'acétate de polyvinyl (PVAP), le phtalate d'acétate de cellulose (CAP) et le shellac (décrit dans « Enteric Coatings and Delayed Release » de Healy, Chapitre 7, dans Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, éditeurs Hardy et al. Ellis Horwood, Chichester, 1989). Pour des revêtements en esters de cellulose, une épaisseur de 200 à 250 μm est avantageusement employée.

Les composés préférés sont les méthylméthacrylates ou les copolymères de l'acide méthacrylique. De tels composés sont disponibles sous le nom de polymères Eudragit® (de Rohm Pharma). Les polymères Eudragit sont des copolymères de l'acide méthacrylique et de méthylméthacrylate. Les composés préférés sont à base d'Eudragit S100 et/ou d'Eudragit L100.

Ce revêtement de la gélule est généralement obtenu par pulvérisation, par pelliculage ou par trempage d'une solution comprenant les polymères, suivi d'un séchage.

Les excipients pharmaceutiquement acceptables éventuellement présents dans la composition sont généralement des additifs classiquement utilisés. On peut notamment citer des liants, des diluants, des agents d'écoulement, des agents lubrifiants, des pigments ou des sucres, tels que l'amidon, le lactose, le saccharose, les dérivés cellulosiques ou le chitosan.

Les méthodes de préparation de poudre, de minigranules, de granules, de comprimés ou de gélules sont celles classiquement mises en œuvre dans ce domaine et sont donc à la portée de l'homme du métier.

Les exemples illustrent l'invention, sans toutefois en limiter sa portée.

Exemples

A travers les différents exemples décrits, la caféine a été utilisée comme traceur dans les différents exemples. D'autres principes actifs peuvent être utilisés, sans qu'aucune différence dans les études de libération ou de mise à disposition dans le côlon n'ait été observée.

Comme agent réticulant, le calcium a été repris dans les exemples ci-dessus. Aucune différence quant à la réticulation des polysaccharides n'a été observée en choisissant d'autres ions multivalents.

5 Exemple 1 : formulation de granulés de principe actif

Dans un mélangeur planétaire, sont introduits (pour un mélange de 500 grammes) 100 grammes de caféine, 400 grammes d'Avicel® PH 101 commercialisé par la société FMC® international et sont homogénéisés pendant 1 minute. 420 grammes d'eau désionisée sont ajoutés et l'ensemble est
10 homogénéisé pendant 15 minutes. Une masse humide homogène est obtenue.

A chaque opération d'extrusion, environ 1,5 kg de masse humide est utilisé. L'extrusion est réalisée à l'aide d'un extrudeur E-140 Niro Aeromatic Fielder commercialisé par la société Aeromatic Fielder et un sphéroniseur S-140 Niro Aeromatic Fielder commercialisé par la société Aeromatic Fielder. La
15 grille utilisée est perforée de trous ayant un diamètre de 1 mm. Les vitesses de rotation sont pour "l'Impeller" de 72 tours par minute et pour le "Feeder" de 82 tours par minute. L'opération de sphéronisation se fait à 500 tours par minute pendant 10 minutes. Les minigranules obtenues sont ensuite séchées pendant 10 minutes dans le lit d'air fluidisé d'un Aeromatic Fielder de type MP1
20 commercialisé par la société Aeromatic Fielder. Les paramètres de séchage utilisés sont :

- Débit d'air de sustentation : 150 m³/heure
- Température de l'air de séchage : 66 °C
- Température du produit à la fin du séchage : environ 45 °C.

25 A l'issue de cette opération de séchage, des minigranules sèches de taille homogène sont obtenues.

Exemple 2 : formulation de granulés d'ions multivalents

Dans un mélangeur planétaire, sont introduits 100 grammes de
30 chlorure de calcium et 400 grammes d'Avicel® PH 101. L'ensemble des poudres est mélangé pendant 1 minute. 500 grammes d'eau désionisée sont ajoutés au mélange de poudres et sont homogénéisés pendant 15 minutes. Une masse humide homogène est obtenue. A chaque opération d'extrusion, environ 1,5 kg

de masse humide est utilisée. L'extrusion est réalisée à l'aide d'un extrudeur E-140 Niro Aeromatic Fielder et un sphéroniseur S-140 Aeromatic Fielder. La grille utilisée est perforée de trous ayant un diamètre de 1 mm. Les vitesses de rotation sont pour l'"impeller" de 70 tours par minute et pour le "Feeder" de 80 tours par minute. L'opération de sphéronisation se fait à 500 tours par minute pendant 10 minutes. Les minigranules obtenues sont ensuite séchées pendant 10 minutes dans le lit d'air fluidisé d'un Aeromatic Fielder de type MP1.

Les paramètres de séchage utilisés sont :

- Débit d'air de sustentation : 460 m³/heure
- Température de l'air de séchage : 70°C
- Température du produit à la fin du séchage : environ 50°C

Exemple 3 : formulation de comprimés de principe actif

Dans le récipient d'un mélangeur Turbula® commercialisé par la société WAB, System Schatz, Willy A. Bachofen, Maschinefabrik, Basel, sont introduits (pour un mélange de 500 grammes) 100 grammes de caféine, 100 grammes de lactose, 2,5 grammes d'Aérosil®200 commercialisé par la société Degussa Ag, Frankfurt, et 287,5 grammes d'Avicel®PH101. L'ensemble des poudres est homogénéisé à 50 tours par minute pendant 15 minutes. 10 grammes de stéarate de magnésium sont ajoutés et l'ensemble est homogénéisé à 50 tours par minute pendant 3 minutes. Le mélangeur de poudres obtenu est introduit dans la trémie d'une machine à comprimer alternative de type Korsch EKO DMS commercialisé par la société Korsch Maschinefabrik, Berlin. Des comprimés de masses homogènes ayant un diamètre de 5 mm de diamètre sont obtenus.

Exemple 4 : formulation de comprimés d'ions multivalents

Dans le récipient d'un mélangeur Turbula®, sont introduits (pour un mélange de 500 grammes) 100 grammes de chlorure de calcium, 100 grammes de lactose, 2,5 g d'Aérosil®200 et 287,5 grammes d'Avicel® PH101. L'ensemble des poudres est homogénéisé à 50 tours par minute pendant 15 minutes, 10 grammes de stéarate de magnésium sont ajoutés et l'ensemble est homogénéisé à 50 tours par minute pendant 3 minutes. Le mélange de poudres

obtenu est introduit dans la trémie d'une machine à comprimer alternative de type Korsch EKO DMS. Des comprimés de masses homogènes de 5 mm de diamètre ont été obtenus.

- 5 Exemple 5 : enrobage des formes solides contenant le principe actif à l'aide de polysaccharides carboxylés.

L'enrobage des minigranules et des comprimés sont réalisés de manière similaire. La préparation des solutions d'enrobage de différents polysaccharides hautement carboxylés (acide pectique, acide alginique) sont
10 similaires.

150 g d'acide pectique et/ou d'acide alginique sont introduits dans un bécher. 1350 g d'eau désionisée sont ajoutés sous agitation. L'ensemble est chauffé à 50°C sous agitation pendant 1 heure. Toutes les solutions préparées continuent d'être agitées et chauffées pendant leur pulvérisation sur les
15 minigranules ou comprimés à enrober.

Avant de commencer l'enrobage, les minigranules ou comprimés sont dépoussiérés par tamisage. L'enrobage des minigranules et des comprimés est réalisé dans un Aeromatic Fielder de type MP1. Les paramètres d'enrobage sont les suivants :

- 20 - Débit d'air de sustentation : 80 m³/heure
 - Température de l'air de séchage à l'entrée de la chambre d'enrobage : 80°C.
 - Pression de pulvérisation du liquide d'enrobage : 2 bars
 - Débit de pulvérisation du liquide d'enrobage : 18 g/min
25 - Quantité de minigranules ou comprimés : 1,5 kg
 - Quantité de liquide d'enrobage : 1,5 kg

Afin de diminuer la viscosité du liquide d'enrobage, celui-ci est chauffé à 75°C.

- 30 Exemple 6 : Enrobage des gélules

A titre d'exemples, 100 grammes d'Eudragit®S100 en poudre sont dissous dans 1000 ml d'un mélange acétone/alcool isopropylique dans un

rapport 4 : 6. 10 grammes de triéthylcitrate sont ajoutés et sont dissous dans la solution précédente.

L'enrobage des gélules est réalisé soit manuellement par trempage et séchage soit automatiquement en les introduisant dans un stréa®II commercialisé par la société Aeromatic Fielder. Dans ce dernier cas, à titre
5 d'exemple, 300 gélules n° 2, sont introduites dans un Stréa® II et sont enrobées par 1000 ml d'une solution contenant 10 % p/v d'Eudragit S100 par la technique de "Top Spray" (Pharmacotechnie Industrielle φ41, I.M.T. Editions, 1998, Chapitre 5.4, pages 328-329, Edité par Yves Rosetto et Coll.). L'opération
10 d'enrobage est réalisée à 60°C et la vitesse de pulvérisation est de 20 grammes par minute.

Exemple 7 : étude de libération et cinétique du principe actif

Les études de libération de la caféine sont réalisées dans un
15 dissolutest (Prolabo) à l'aide d'un spectrophotomètre UV – 2101 PC, Schimadzu.

Des essais de libération ont été réalisés dans des milieux de libération à pH 1,5 (pH de l'estomac) ; 6 (pH du début de l'intestin grêle); 6,5 sans pectinase et 6,5 avec pectinases.

Milieu tampon pH 1,5 : Pharmacopée Européenne 2001.

20 Milieu tampon pH 6 : Pharmacopée Européenne 2001.

Milieu tampon pH 6,5 sans pectinase : 6,8 g de phosphate monopotassique et 1,4 gramme d'hydroxyde de sodium sont dissous dans 1000 ml d'eau désionisée. Le pH est ajusté si nécessaire.

Milieu tampon pH 6,5 avec pectinases : 6,8 g de phosphate
25 monopotassique et 1,4 gramme d'hydroxyde de sodium sont dissous dans 997 ml d'eau désionisée. 3 ml de solution de pectinases sont ajoutés.

Préparations galéniques

(1) gélules enrobées contenant 100 mg de minigranules enrobées avec de l'acide pectique.

- 5 (2) gélules enrobées contenant 100 mg de minigranules enrobées avec de l'acide alginique.

(3) gélules enrobées contenant 100 mg de minigranules enrobées avec de l'acide pectique + 88 mg de minigranules contenant du CaCl_2 .

- 10 (4) gélules enrobées contenant 100 mg de minigranules enrobées avec de l'acide alginique + 88 mg de minigranules contenant du CaCl_2 .

(5) gélules enrobées contenant 200 mg de comprimés enrobés avec de l'acide pectique + 176 mg de comprimés contenant du CaCl_2 .

(6) gélules enrobées contenant 200 mg de comprimés enrobés avec de l'acide alginique + 176 mg de comprimés contenant du CaCl_2 .

Gélules	pH 1,5	pH 6	pH 6,5 sans pectinases	pH 6,5 avec pectinases
1	0	0	80 % après 20' 100 % après 40'	--
1	0	0	78 % après 20' 100 % après 37'	--
2	0	0	82 % après 20' 100 % après 40'	--
2	0	0	79 % après 20' 100 % après 41'	--
3	0	0	0 % après 50' 5 % après 100' 10 % après 200'	--
3	0	0		0 % après 50' 37 % après 100' 100 % après 180'
4	0	0	0 % après 50' 5 % après 100' 10 % après 180'	--
5	0	0	0 % après 50' 5 % après 100' 10 % après 200'	
5	0	0		0 % après 50' 41 % après 100' 100 % après 180'
6	0	0	0 % après 50' 5 % après 100' 10 % après 180'	
6	0	0		0 % après 50' 44 % après 100' 100 % après 150'

% en poids de libération du principe actif.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant au moins une gélule
5 dont l'intérieur est essentiellement anhydre et dont l'enveloppe externe est
susceptible d'être dégradée chimiquement ou enzymatiquement dans le côlon,
ladite gélule contenant :

- d'une part (i) au moins une substance active et éventuellement un
ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, enrobée d'au moins
10 un polysaccharide présentant des fonctions carboxyliques ; et
- d'autre part (ii) au moins un cation polyvalent et éventuellement
un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables,
ces deux parties (i) et (ii) étant séparées physiquement.

15 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans
laquelle le principe actif est formulé sous forme de poudre enrobée, de
minigranules enrobées, de granules enrobées, de comprimés enrobés ou de
gélules enrobées.

20 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, dans
laquelle les ions divalents ou trivalents sont formulés sous forme de poudre, de
minigranules, de granules, de comprimés ou de gélules.

25 4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à
3, dans laquelle la gélule est enrobée à l'aide d'un matériau qui se dissout ou se
dégrade à un pH supérieur ou égal à 5.

30 5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à
4, dans laquelle la gélule est enrobée à l'aide d'un matériau qui se dissout ou se
dégrade à un pH supérieur ou égal à 6,5.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le principe actif est destiné à une action pharmacologique systémique ou locale au niveau du côlon.

5 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le polysaccharide d'enrobage du principe actif est constitué d'acide pectique ou d'acide alginique.

10 8. Composition pharmaceutique suivant la revendication 7 dans laquelle le polysaccharide d'enrobage du principe actif est constitué d'acide pectique.

15 9. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle les ions inducteurs de la réticulation sont apportés par des sels ou des bases d'ions divalents ou trivalents choisis parmi le calcium, le magnésium, le zinc, le fer (II), le strontium, l'aluminium et le fer (III).

20 10. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1 dans laquelle l'enveloppe de la gélule est constituée de gélatine, d'un dérivé cellulosique, d'amidon ou de gomme.

25 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le ou les principes actifs peuvent être formulés en présence de liants, de diluants, d'agents d'écoulement, d'agents lubrifiants, de pigments ou de sucres, tels que le saccharose, le lactose, la cellulose ou le chitosan.

30 12. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le ou les sels ou bases de cations multivalents peuvent être formulés en présence de liants, de diluants, d'agents d'écoulement, d'agents lubrifiants, de pigments ou de sucres tels que le saccharose, le lactose, la cellulose ou le chitosan.

1 / 1

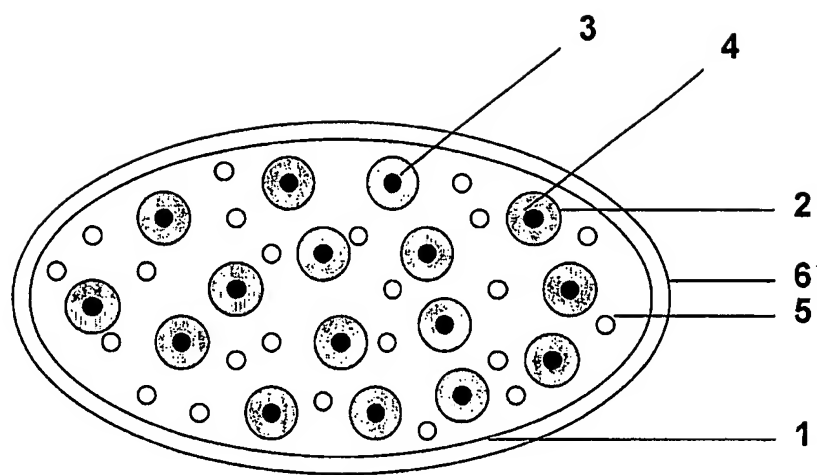


Figure 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03426

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 27843 A (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC., U.S.A.) 7 August 1997 (1997-08-07) claims examples page 7, line 7 - line 21 page 12, line 26 - line 30 page 13, line 1 - line 6 page 13, line 24 - line 28 page 15, line 29 - line 38	1-12
A	EP 0 572 942 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA S.P.A., MI (IT)) 8 December 1993 (1993-12-08) claims page 3, line 1 - line 35 ----- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2003

Date of mailing of the international search report

17/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651-epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/03426

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 14452 A (J.RHODES ET AL.) 3 September 1992 (1992-09-03) claims ---	1-12
A	WO 99 01115 A (SAMYANG) 14 January 1999 (1999-01-14) cited in the application claims examples 14-19 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/03426

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9727843	A	07-08-1997	AU 1751997 A WO 9727843 A2	22-08-1997 07-08-1997
EP 572942	A	08-12-1993	IT 1260505 B AT 151285 T DE 69309540 D1 DE 69309540 T2 DK 572942 T3 EP 0572942 A2 ES 2101164 T3 GR 3023605 T3 GR 3035415 T3 HU 75158 A2	09-04-1996 15-04-1997 15-05-1997 04-09-1997 20-10-1997 08-12-1993 01-07-1997 29-08-1997 31-05-2001 28-04-1997
WO 9214452	A	03-09-1992	GB 2253346 A AT 135227 T AT 129893 T AU 652032 B2 AU 1279592 A AU 648574 B2 AU 8234891 A BG 62037 B1 BG 97458 A CA 2104686 A1 CZ 9301626 A3 CZ 9203862 A3 DE 69117955 D1 DE 69117955 T2 DE 69205971 D1 DE 69205971 T2 DK 540613 T3 DK 572486 T3 EP 0540613 A1 EP 0572486 A1 ES 2084174 T3 ES 2079183 T3 FI 925893 A ,B, FI 933680 A WO 9201457 A1 WO 9214452 A1 GB 2262286 A ,B GR 3018455 T3 GR 3019790 T3 HU 64080 A2 HU 65914 A2 IE 912546 A1 IE 920548 A1 IL 101036 A JP 2958116 B2 JP 6505246 T JP 2688541 B2 JP 6502431 T KR 220322 B1 NO 930176 A NO 932979 A NO 975779 A NZ 241687 A US 5401512 A	09-09-1992 15-03-1996 15-11-1995 11-08-1994 15-09-1992 28-04-1994 18-02-1992 29-01-1999 31-03-1994 23-08-1992 19-10-1994 15-12-1993 18-04-1996 19-09-1996 14-12-1995 11-04-1996 01-04-1996 11-12-1995 12-05-1993 08-12-1993 01-05-1996 01-01-1996 28-12-1992 20-08-1993 06-02-1992 03-09-1992 16-06-1993 31-03-1996 31-07-1996 29-11-1993 28-07-1994 29-01-1992 26-08-1992 14-05-1996 06-10-1999 16-06-1994 10-12-1997 17-03-1994 15-09-1999 19-01-1993 20-08-1993 08-12-1997 27-09-1993 28-03-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03426

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9214452	A	US 5843482 A	01-12-1998
WO 9901115	A	14-01-1999	
		KR 219918 B1	01-09-1999
		AU 4400797 A	25-01-1999
		EP 0888778 A1	07-01-1999
		JP 2001509471 T	24-07-2001
		WO 9901115 A1	14-01-1999
		US 6319518 B1	20-11-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De... de internationale No
PCT/FR 02/03426

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/20 A61K9/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 27843 A (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC., U.S.A.) 7 août 1997 (1997-08-07) revendications exemples page 7, ligne 7 - ligne 21 page 12, ligne 26 - ligne 30 page 13, ligne 1 - ligne 6 page 13, ligne 24 - ligne 28 page 15, ligne 29 - ligne 38 ---	1-12
A	EP 0 572 942 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA S.P.A., MI (IT)) 8 décembre 1993 (1993-12-08) revendications page 3, ligne 1 - ligne 35 --- -/-	1-12

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 janvier 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/01/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De... de Internationale No
PCT/FR 02/03426

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 92 14452 A (J. RHODES ET AL.) 3 septembre 1992 (1992-09-03) revendications ---	1-12
A	WO 99 01115 A (SAMYANG) 14 janvier 1999 (1999-01-14) cité dans la demande revendications exemples 14-19 -----	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Office Internationale No
PCT/FR 02/03426

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9727843	A	07-08-1997	AU 1751997 A WO 9727843 A2	22-08-1997 07-08-1997
EP 572942	A	08-12-1993	IT 1260505 B AT 151285 T DE 69309540 D1 DE 69309540 T2 DK 572942 T3 EP 0572942 A2 ES 2101164 T3 GR 3023605 T3 GR 3035415 T3 HU 75158 A2	09-04-1996 15-04-1997 15-05-1997 04-09-1997 20-10-1997 08-12-1993 01-07-1997 29-08-1997 31-05-2001 28-04-1997
WO 9214452	A	03-09-1992	GB 2253346 A AT 135227 T AT 129893 T AU 652032 B2 AU 1279592 A AU 648574 B2 AU 8234891 A BG 62037 B1 BG 97458 A CA 2104686 A1 CZ 9301626 A3 CZ 9203862 A3 DE 69117955 D1 DE 69117955 T2 DE 69205971 D1 DE 69205971 T2 DK 540613 T3 DK 572486 T3 EP 0540613 A1 EP 0572486 A1 ES 2084174 T3 ES 2079183 T3 FI 925893 A ,B, FI 933680 A WO 9201457 A1 WO 9214452 A1 GB 2262286 A ,B GR 3018455 T3 GR 3019790 T3 HU 64080 A2 HU 65914 A2 IE 912546 A1 IE 920548 A1 IL 101036 A JP 2958116 B2 JP 6505246 T JP 2688541 B2 JP 6502431 T KR 220322 B1 NO 930176 A NO 932979 A NO 975779 A NZ 241687 A US 5401512 A	09-09-1992 15-03-1996 15-11-1995 11-08-1994 15-09-1992 28-04-1994 18-02-1992 29-01-1999 31-03-1994 23-08-1992 19-10-1994 15-12-1993 18-04-1996 19-09-1996 14-12-1995 11-04-1996 01-04-1996 11-12-1995 12-05-1993 08-12-1993 01-05-1996 01-01-1996 28-12-1992 20-08-1993 06-02-1992 03-09-1992 16-06-1993 31-03-1996 31-07-1996 29-11-1993 28-07-1994 29-01-1992 26-08-1992 14-05-1996 06-10-1999 16-06-1994 10-12-1997 17-03-1994 15-09-1999 19-01-1993 20-08-1993 08-12-1997 27-09-1993 28-03-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Office Internationale No
PCT/FR 02/03426

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9214452 A		US 5843482 A	01-12-1998
WO 9901115 A	14-01-1999	KR 219918 B1	01-09-1999
		AU 4400797 A	25-01-1999
		EP 0888778 A1	07-01-1999
		JP 2001509471 T	24-07-2001
		WO 9901115 A1	14-01-1999
		US 6319518 B1	20-11-2001